

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Direktor: Prof. Dr. Anselm Kampik**

**Klinische Ergebnisse von fortgeschrittenen  
Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut nach chirurgischer  
Therapie**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Dr. med. univ. Maria-Christina Miller

geboren am 25.10.1978

in Innsbruck, Österreich

**2014**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Hintschich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hjalmar Hagedorn

Mitbetreuung durch  
den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2014



## **Widmung**

Diese Dissertation ist A.W. gewidmet.

Vielen Dank für die Unterstützung.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. Einleitung</b>	<b>6</b>
I.1. Anatomie	6
I.2. Histologie der Bindehaut	7
I.3. Tumoren der Bindehaut	9
I.3.1. Hamartome und Choristome	9
I.3.2. Epitheliale Tumoren: a benigne	9
b präkanzerös	11
c maligne	12
I.3.3. Glanduläre Tumoren der Konjunktiva: a benigne	14
b maligne	15
I.3.4. Tumoren neuroektodermalen Ursprungs:	
a benigne melanozytäre Tumoren	16
b präkanzeröse melanozytäre Tumoren	18
c maligne melanozytäre Tumoren	19
I.3.5. Vaskuläre Tumoren: a benigne vaskuläre Tumoren	20
b maligne vaskuläre Tumoren	21
I.3.6. Mesenchymale Tumoren	22
I.4. Therapiemöglichkeiten der Plattenepithelkarzinome	23
I.4.1. Diagnostik	23
I.4.2. Therapieoptionen	23
I.5. Fragestellung der Arbeit	25
I.6. Die American Joint Committee on Cancer Klassifikation	26

<b>II. Patienten und Methoden</b>	27
II.1. Patientendaten	27
II.2. Einschlusskriterien	27
II.3. Ausschlusskriterien	27
II.4. Patienten	30
II.5. Therapie	31
II.6. Interferon	33
II.7. Datensammlung	33
II.8. Statistische Analyse	33
<b>III. Ergebnisse</b>	34
III.1. Patientenkollektiv	34
III.2. Klinische Ergebnisse	36
<b>IV. Diskussion</b>	40
<b>V. Literaturangaben</b>	47
<b>VI. Zusammenfassung</b>	54
<b>VII. Curriculum Vitae</b>	55

# **I. EINLEITUNG**

## **I.1. Anatomie**

Die Bindehaut des Auges (lat. Tunica conjunctiva, auch Konjunktiva genannt) zählt neben anderen mukösen Membranen wie zum Beispiel Nasenschleimhaut, Mundschleimhaut, Magenschleimhaut, Darmschleimhaut und Gebärmutter Schleimhaut zu den Schleimhäuten (1). Im Gegensatz zur Haut besitzt die Bindehaut keine Keratinschicht (Hornschicht) und keine Haare. Wie alle Schleimhäute weist sie Becherzellen auf, die Muzine bzw. Schleim produzieren. Diese sind ein wichtiger Bestandteil des Tränenfilms. Die Bindehaut stellt somit eine Schutzschicht dar. Sie dient desweiteren als eine Verschiebeschicht gegenüber anderen Strukturen (2).

Die Bindehaut wird in eine palpebrale (auch tarsale Bindehaut genannt), forniceale und bulbäre Konjunktiva unterteilt (3). Die palpebrale Bindehaut beginnt an der Augenlidkante und endet im Fornix conjunctivae (Bindehautgewölbe). In diesem Bereich ist sie mit dem Tarsus fest verbunden. Im Fornix schlägt sie in eine Falte um und zieht als bulbäre Bindehaut bis an den Limbus der Hornhaut heran. Die bulbäre Bindehaut ist der Tenon-Kapsel - einer lockeren Bindegewebsschicht – aufgelagert und verbindet sich mit ihr am Limbus (4). Gemeinsam mit dem Tarsus bildet sie die posteriore Lamelle des Augenlides.

Im Fornix conjunctivae enden die Ausführungsgänge der Tränendrüse. Über diese können reflektorische Tränen, die durch Reize entstehen, abgegeben werden. Die akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Tränendrüsen) sind an der

Oberkante des Tarsus als auch im Fornix der Bindehaut lokalisiert. Diese sind für die Basissekretion der wäßrigen Tränenschicht verantwortlich (4).

Im Bereich des medialen Lidwinkels bildet die Bindehaut eine zusätzlichen Falte, die sogenannte Plica semilunaris conjunctivae. Nasal dieser befindet sich die Tränenkarunkel, Caruncula lacrimalis, die zusätzlich Haare und Talgdrüsen besitzt (2).

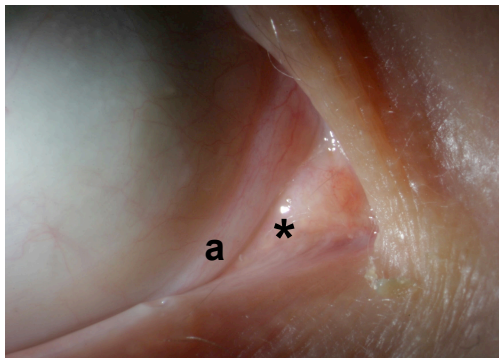


Abbildung 1:

a Plica semilunaris, \* Tränenkarunkel

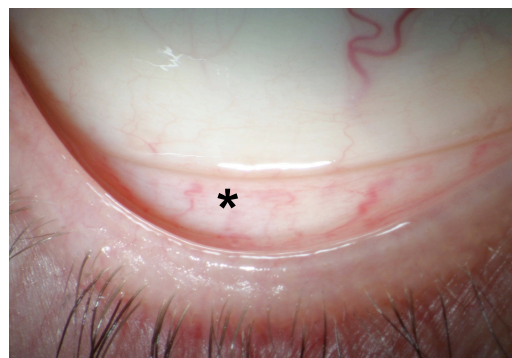


Abbildung 2:

\* Fornix der Bindehaut

## I.2. Histologie der Bindehaut

Die Bindehaut besteht aus einem mehrschichtig nicht-verhornenden Plattenepithel. Eine Basalmembran trennt als eine wichtige histologische Struktur die darüberliegenden Epithelzellen von dem darunterliegenden Bindegewebe. Die basalen Epithelzellen sind meist zylindrisch und können insbesondere limbusnah Melaninpigment enthalten (2). Die Becherzellen befinden sich im oberen Bereich des nicht-verhornenden Plattenepithels; diese sind vor allem im Bereich des Fornix und der Plica semilunaris angesiedelt. Die Becherzellen sind auch epibulbär zu finden, allerdings hier nur noch vereinzelt. Die Epithelschicht bedeckt eine Substantia

propria, die im Bereich der Fornices conjunctivae am dicksten ist (5). Die Substantia propria besteht aus Fibrozyten mit ihren kollagenen Faserbündeln, Blut- und Lymphgefäßen sowie Nervenfasern (6). Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen sind ebenfalls ein Bestandteil des subepithelialen Gewebes (3).

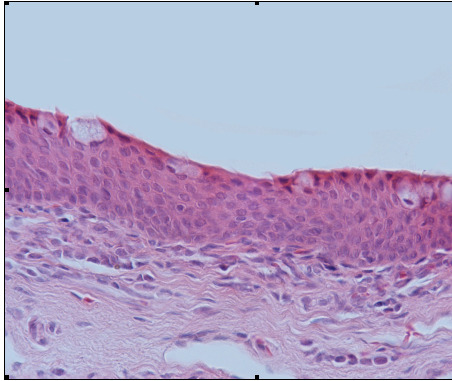


Abbildung 3:

Histologie der Bindehaut in HE-Färbung

Mehrschichtig nicht verhornendes  
Plattenepithel

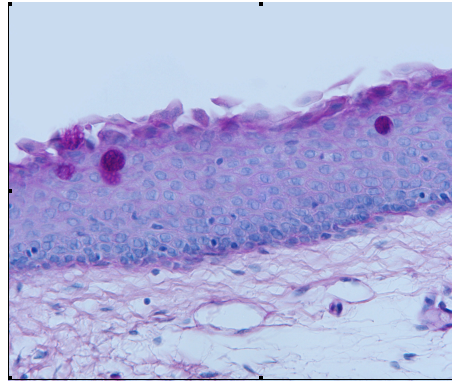


Abbildung 4:

Histologie der Bindehaut in  
PAS-Färbung

PAS-positive Basalmembran und  
Becherzellen

### I.3. Tumoren der Bindehaut

#### I.3.1. Hamartome und Choristome

Hamartome und Choristome sind kongenitale Tumoren. Bei den Hamartomen kommt es zu einer Vermehrung von Gewebe, das normalerweise dort vorkommt. Im Gegensatz dazu kommt es bei Choristomen zu einer Gewebsvermehrung von Strukturen, die normalerweise an dieser Lokalisation nicht zu finden sind (2). Beispiele sind solide Dermoide, Lipodermoide und das epibulbäre Osteom (7).



Abbildung 5: Lipodermoid

#### I.3.2. Epitheliale Tumoren

##### a. Benigne epitheliale Tumoren

Hierzu zählen vor allem die **konjunktivalen Papillome**. Diese können entweder sessil oder gestielt wachsen. Die gestielten Papillome sind rosafarbene exophytisch wachsende Tumoren mit einem fibrovaskulären Kern. Sie sind vor allem an der Karunkel und im Fornix lokalisiert. Hingegen sind die sessilen Papillome flach und sitzen typischerweise breitbasig dem Limbus der Hornhaut auf. Eine Assoziation bei der Pathogenese mit verschiedenen Subtypen von Humanen Papilloma-Viren ist

bekannt. Eine maligne Transformation der benignen Bindehautpapillome ist möglich (7).



Abbildung 6: Gestieltes Papillom der Bindehaut

Die **pseudoepitheliomatöse Hyperplasie** ist eine sehr seltene Veränderung der Bindehaut. Sie tritt oftmals als eine tumoröse und unspezifisch-reaktive Epithelveränderung neben entzündlichen Prozessen, Traumata oder über und am Rande von Pingueculae oder Pterygien sowie auch im Rahmen von Basaliomen auf. Diese reaktive Veränderung zeigt sich als eine eher weißliche Läsion mit einer superfiziellen Hornschicht. Die klinische als auch histologische Abgrenzung zu Plattenepithelkarzinomen ist oft schwierig (2, 7).

Die **invertierte follikuläre Keratose** ist eine Variante der pseudoepitheliomatösen Hyperplasie. Sie stellt sich als eine umschriebene, papillomatöse Läsion im Bereich der bulbären Bindehaut dar. Häufiger ist sie jedoch an der Lidhaut zu finden (2).

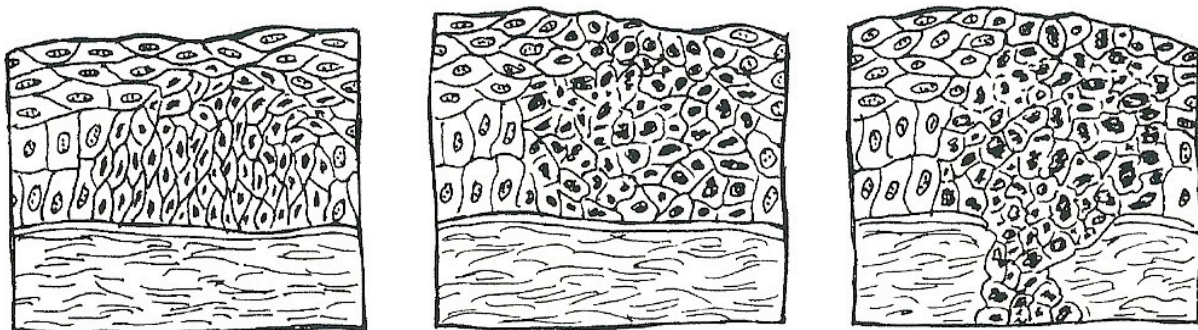
Das **Keratoakanthom** der Bindehaut ist eine seltene benigne Veränderung und tritt ebenfalls häufiger an den Augenlidern auf. Das Keratoakanthom wächst als



nodulärer Tumor meistens an der Lidkante sehr schnell. Im Zentrum der Läsion befindet sich ein Keratinkrater, der innerhalb von Wochen größer wachsen kann. Typischerweise regrediert dann das Keratoakanthom innerhalb von mehreren Monaten spontan und kann eine kleine flache Narbe hinterlassen. Keratoakanthome können klinisch als auch histologisch sehr leicht mit Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut verwechselt werden (2).

### b. Semimaligne epitheliale Tumoren: Präkanzerosen

Unter präkanzerösen epithelialen Läsionen werden Läsionen der Bindehaut zusammengefasst, die klinisch einem Karzinom ähneln, jedoch histologisch die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben, sodass kein invasives Wachstum vorliegt. Sie können jedoch im Verlaufe der Zeit in ein Karzinom übergehen (2).



Milde epitheliale Neoplasie

Schwere epitheliale Neoplasie

Invasives PE-Karzinom

Basalmembrandurchbruch

Abbildung 7: Adaptiert aus American Academy of Ophthalmology, in External Disease and Cornea, Section 8

Die **konjunktivale intraepitheliale Neoplasie (conjunctival intraepithelial neoplasia - CIN)** ist typischerweise am Limbus oder in der intrapalpebralen Spalte zu finden. Diese nicht invasiven Läsionen können papilliform wachsen oder aber gelatinös. Eine Leukoplakie-ähnliche Variante mit Hyper-, Para- und Akanthose ist

ebenfalls eine mögliche Wachstumsform. Histologisch kann man zwischen einer milden und schweren intraepithelialen Dysplasie unterscheiden, je nachdem wie viele Epithelzellschichten dysplastisch verändert sind (7). Pathogenetisch spielen eine UV-Exposition, eine Infektion mit Humanen Papilloma-Viren, Rauchen, sowie eine unzureichende systemische Immunkompetenz eine Rolle (8-12).

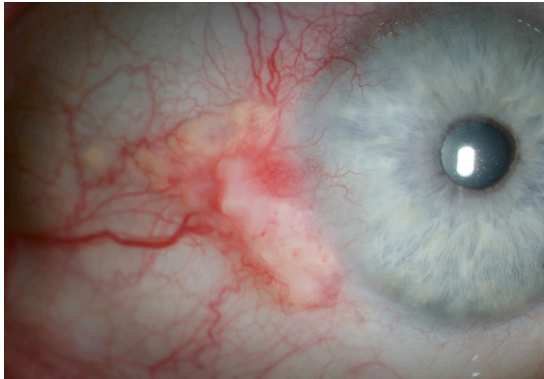


Abbildung 8: Konjunktivale intraepitheliale Neoplasie

### c. Maligne epitheliale Tumoren: Karzinome

**Invasive Plattenepithelkarzinome** der Bindehaut sind eine sehr seltene Malignität der Bindehaut; dabei sind sie jedoch der häufigste maligne Tumor der Augenoberfläche. Die Inzidenz variiert zwischen 0,02 – 3,5/100.000 (13, 14). Klinisch imponieren sie meistens als flache, diffus wachsende Läsionen, jedoch können noduläre Wachstumsmuster beobachtet werden. Die oberflächliche Struktur kann in einigen Fällen hyperkeratotisch verändert sein. Oftmals sind dilatierte arterielle Gefäße - sogenannte Tumor-Feeder-Vessels - im Randbereich dieser Tumoren zu erkennen (7).

Im Gegensatz zur konjunktivalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) durchbrechen bei Plattenepithelkarzinomen die maligne veränderten Zellen die Basalmembran. Somit besteht die Möglichkeit, sich im Stroma der Bindehaut invasiv auszubreiten.

Plattenepithelkarzinome besitzen zudem die Fähigkeit, durch die korneosklerale Lamelle in die Vorderkammer des Bulbus einzudringen. Sie können auch durch das orbitale Septum invasiv in das tiefere orbitale Weichteilgewebe, in die angrenzenden Sinus, als auch in das Gehirn eindringen (3, 15-17). Im Laufe der Erkrankung ist eine lymphatische als auch hämatogene Metastasierung möglich. Aufgrund ihres aggressiven Verhaltens, sind Plattenepithelkarzinome der Bindehaut sowohl visus- als auch lebensbedrohlich (3, 15, 16, 18). Risikofaktoren, die eine Entstehung von Plattenepithelkarzinomen begünstigen sind ultraviolett-B (UV-B)-Strahlung, ionisierende Strahlung, Infektionen durch Humane Papilloma Viren, Immundefizienz-Viren, Zigarettenrauch und Atopie (8-12).



Abbildung 9:  
Diffus wachsendes Plattenepithelkarzinom  
der Bindehaut



Abbildung 10:  
Nodulär wachsendes Plattenepithelkarzinom  
der Bindehaut

**Mukoepidermoide Karzinome** sind maligne Tumoren der Bindehaut, die noch seltener vorkommen als Plattenepithelkarzinome der Bindehaut. Klinisch ähneln sie dem Plattenepithelkarzinom der Bindehaut. Diese Tumoren haben allerdings die stärkere Tendenz, in die Tiefe zu wachsen und benachbarte Strukturen zu infiltrieren. Sie zeigen neben Plattenepithelkarziomanteilen auch maligne schleimproduzierende Zellen.

**Basalzellkarzinome** der Konjunktiva sind sehr ungewöhnlich; sehr viel häufiger sind sie an der Lidhaut zu finden.

### **I.3.3. Glanduläre Tumoren der Konjunktiva**

#### **I.3.3.a Benigne glanduläre Tumoren der Konjunktiva**

Das **Onkozytom** - auch **eosinophiles Zystadenom** oder **oxyphiles Adenom** genannt - ist ein seltener gutartiger Tumor, der aus den dukталen und azinären Zellen der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen entsteht (1, 2, 7). Am häufigsten zeigt er sich im Bereich der Karunkel (7). Das Onkozytom stellt sich meist als eine bräunlich bis rote noduläre Läsion dar. Vorwiegend sind ältere Frauen von diesen Tumoren betroffen (1).



Abbildung 11: Onkozytom der Karunkel

Das **Dakryoadenom** hingegen ist ein benigner Tumor des Epithels der akzessorischen Tränendrüsen, der vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten kann. Das Dakryoadenom wächst als eine rosafarbene noduläre Läsion im Bereich der palpebralen und seltener im Bereich der bulbären Bindehaut (3).

### **I.3.3.b Maligne glanduläre Tumoren der Konjunktiva**

Die **Talgdrüsenkarzinome** der Konjunktiva betreffen meistens ältere Menschen um das 65. Lebensjahr. Diese malignen Tumoren können jedoch auch bei Patienten jüngeren Alters vorkommen; hier sind sie oftmals mit einer vorangegangenen Bestrahlungstherapie assoziiert (7). Eine weibliche Prädisposition ist beschrieben. Diese Tumoren treten auch häufiger in der asiatischen Bevölkerung auf. Sie entstehen meistens aus einer malignen Transformation der Meibomdrüsen, seltener aus Zeis- oder Molldrüsen oder aus den Talgdrüsen im Bereich der Tränenkarunkel (19). Klinisch ähneln diese Tumoren oftmals benignen Veränderungen, vor allem einer entzündlichen Bindehauterkrankung wie beispielsweise einer Blepharokonjunktivitis, einem Chalazion, oder einer superioren limbalen Keratokonjunktivitis. Sie können jedoch mit anderen malignen okulären Tumoren, den Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen, verwechselt werden (19). Dadurch wird die richtige Diagnose oft viel zu spät gestellt und es liegt bereits bei Erstvorstellung eine metastasierte Erkrankung vor. Die Inzidenz für Metastasen liegt bei 41% (19). Bei einer unilateralen chronischen Bindehautentzündung beim älteren Patienten sollte der Verdacht eines Talgdrüsenkarzinoms ausgeräumt werden (7). Die Therapie dieser malignen Tumoren sind eine lokale Exzision, eine orbitale Exenteration, eine radikale Neck-Dissection, eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie. Die Therapiewahl ist jeweils vom Stadium der Tumorerkrankung bei Erstvorstellung abhängig. Die Gesamtmortalitätsrate dieser Tumorerkrankung liegt zwischen 5 und 10%. Sobald Metastasen vorliegen, steigt die Mortalitätsrate auf bis zu 25% an (20).



Abbildung 12:

Dezente Oberlidschwellung am rechten Auge



Abbildung 13:

Talgdrüsenkarzinom der tarsalen Bindehaut, erkennbar bei evertiertem Oberlid

#### I.3.4. Neuroektodermale Tumoren

Melanozyten, Naevus-Zellen oder andere neuroektodermale Zellen sind Ursprung dieser Tumoren.

##### I.3.4.a Benigne melanozytäre Tumoren

**Sommersprossen (Ephelides)** sind benigne pigmentierte Läsionen der Bindehaut, die von Geburt an bestehen. Sie zeigen sich als fleckig braune und flache Läsionen vor allem am Limbus (7, 20). Seltener kommen sie in der bulbären und palpebralen Konjunktiva vor (20). Histologisch handelt es sich um eine verstärkte Pigmentbeladung der Melanozyten im Bereich der basalen konjunktivalen Epithelzellen (20). Die Anzahl der Melanozyten ist bei Sommersprossen nicht vermehrt.



Die **benigne epitheliale Melanose** der Bindehaut ist eine häufige Veränderung der Bindehaut, die vor allem bei dunkel pigmentierten Menschen vorkommt (2, 7). Sie tritt an beiden Augen auf, wobei die Bindehaut unterschiedlich stark betroffen sein kann. Es ist vor allem die bulbäre Bindehaut betroffen. Die genaue Pathogenese der benignen kongenitalen Melanose ist bislang unklar. Man nimmt an, dass Sonnenlicht eine melanozytäre Hyperplasie stimuliert. Bei der benignen Melanose sind die Melanozyten an der Basalmembran vermehrt und ähnlich den Sommersprossen mit mehr Pigment beladen (3, 20).

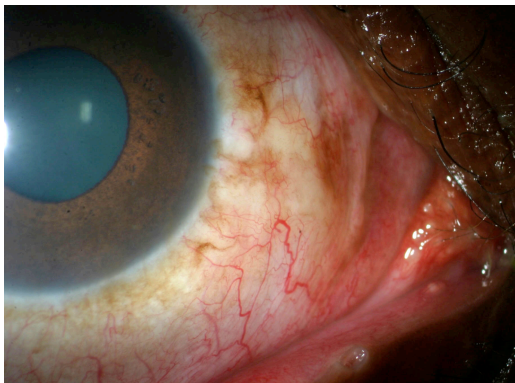


Abbildung 14: Benigne epitheliale Melanose

Die häufigste benigne melanozytäre Bindehautveränderung ist der **Naevus**. Naevi entstehen meist während der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter (3). Naevi treten meist an der bulbären Bindehaut auf, seltener an der Karunkel, Plica semilunaris, im Fornix und am Tarsus (21). Diese benignen Läsionen sind unterschiedlich stark pigmentiert: die Pigmentierung reicht von dunkelbraun über hellbraun bis amelanotisch. Typischerweise präsentieren sich Naevi limbusnahe an der bulbären Bindehaut. Sie weisen selten eine Veränderung im Laufe des Lebens auf (21). Eine Pigmentzunahme ist in seltenen Fällen möglich und kann eine maligne

Transformation vortäuschen (3). Die Wahrscheinlichkeit einer Entartung in ein malignes Melanom der Bindehaut liegt unter 1% (21, 22).

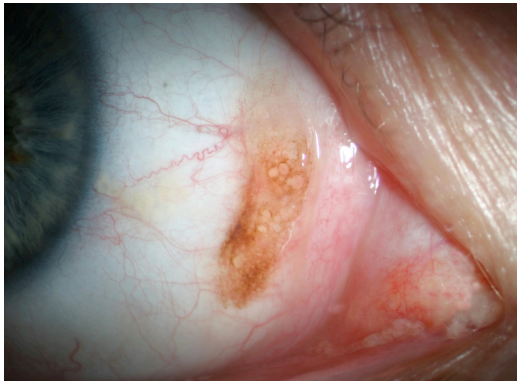


Abbildung 15:  
Bindehautnaevus mit Zysten

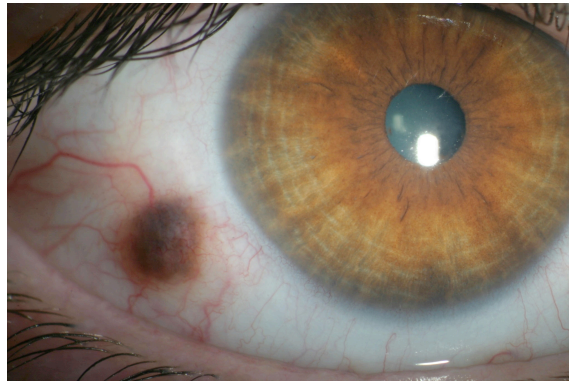


Abbildung 16:  
Bindehautnaevus

#### **I.3.4.b Präkanzeröse melanozytäre Tumoren:**

**Primär erworbene Melanose mit Atypien (PAM mit Atypien) = Konjunktivale (conjunctival) melanozytäre intraepitheliale Neoplasie (c-MIN)**

Entsprechend der präkanzerösen epithelialen Läsion der Bindehaut (konjunktivale intraepitheliale Neoplasie (CIN)) sind bei der primären erworbenen Melanose mit Atypien die malignen abnormalen Melanozyten auf das Bindehautepithel begrenzt und durchbrechen nicht die epitheliale Basalmembran.

Die Prävalenz der PAM (c-MIN) wird in der Literatur sehr heterogen angegeben. Sie kommt in bis zu 36% der Fälle bei Kaukasiern und in nur 4% der Fälle bei Nicht-Kaukasiern vor (23, 24). Sie tritt meistens im mittleren Alter um das 56. Lebensjahr auf. Klinisch imponiert die primäre erworbene Melanose als diffuse, flache und fleckige Pigmentierung der Bindehaut (3, 23). Im Laufe der Zeit kann sich die



Pigmentierung verstärken, sie kann aber auch abnehmen (25-27). In Abhängigkeit vom Vorhandensein atypischer Melanozyten kann aus einer PAM ein invasives Melanom der Bindehaut entstehen. Sobald atypische Melanozyten vorkommen rezidivieren ca. 60% dieser Läsionen nach Exzision. Die Hälfte davon rezidiert als invasives Melanom (23).

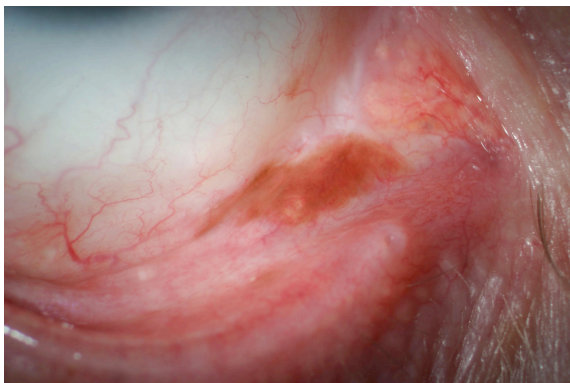


Abbildung 17:  
PAM ohne Atypien



Abbildung 18:  
PAM mit Atypien

#### **I.3.4.c Maligne melanozytäre Tumoren: malignes Melanom der Bindehaut**

Konjunktivale Melanome sind die zweithäufigste Malignität der Bindehaut nach den Plattenepithelkarzinomen. Sie sind für ca. 2% aller malignen Erkrankungen am Auge verantwortlich (23, 28). Die Inzidenz dieser Tumore ist steigend und variiert zwischen 0,2-0,8% pro Jahr in der kaukasischen Bevölkerung (23). Dieser Malignome entstehen pathogenetisch in bis zu 70% der Fälle aus einer primär erworbenen Melanose, in ca. 25% der Fälle aus einem Naevus und äußerst selten entwickeln sie sich spontan (24, 29-32). Sie treten meistens nur einseitig und um das 60. Lebensjahr auf. Maligne Melanome der Bindehaut können pigmentiert als auch nicht-pigmentiert sein. Sie können solitär oder multifokal wachsen. Typischerweise zeigen

sie sich als eine solitäre Läsion perlimbal oder im Bereich der interpalpebralen bulbären Bindehaut, der Plica semilunaris oder der Tränenkarunkel (31). Rezidive nach Behandlung werden nach der Literatur in bis zu 50% der Fälle beobachtet, Metastasen entwickeln sich in ca. 20 bis 30% der Fälle. Die Tumor-Mortalität wird zwischen 18 und 44% angegeben (33-35). Eine spontane Regression eines malignen konjunktivalen Melanoms ist möglich und wurde als Einzelfall in der Literatur beschrieben (36). Histopathologisch durchbrechen maligne Melanozyten die epitheliale Basalmembran und infiltrieren das darunterliegende Bindegewebe.



Abbildung 19:  
Nodulär wachsendes Bindehautmelanom

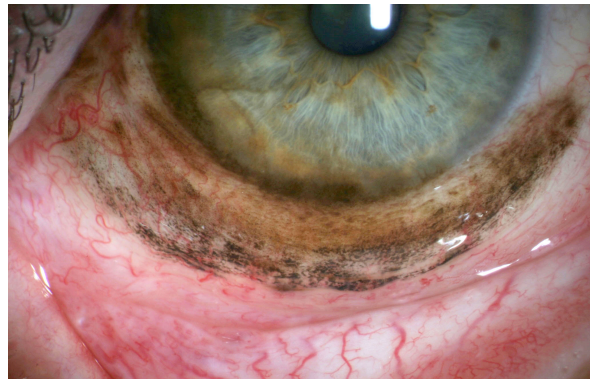


Abbildung 20:  
Diffus wachsendes Bindehautmelanom  
ausgehend von einer PAM mit Atypien

### I.3.5. Vaskuläre Tumoren

#### I.3.5.a Benigne vaskuläre Tumoren

Isolierte **Hämangiome** der Bindehaut sind seltene Tumoren der Bindehaut. Meistens treten sie im Rahmen von Hämangiomen der Augenlider auf (37). Man unterscheidet zwischen **kavernösen** und **kapillären Hämangiomen**, wobei die kapillären Hämangiome wesentlich häufiger vorkommen. Kapilläre Hämangiome präsentieren sich als rote stromale Läsionen in den ersten Lebensmonaten, können dann über die

nächsten Monate größer werden, bis sie anschließend spontan involutieren (3). Kavernöse Hämangiome treten bei Kleinkindern auf. Sie präsentieren sich ähnlich wie die orbitalen Hämangiome als dunkelrote bis blaue Läsion (3).

**Lymphangiome** der Bindehaut können isoliert auftreten oder sie sind ein Teil von orbitalen Lymphangiomen, was wesentlich häufiger der Fall ist. Die meisten Lymphangiome bestehen von Geburt an und werden erst in der ersten Lebensdekade klinisch auffällig (7). Sie erscheinen als eine chemotisch verdickte Bindehaut, die aus zystischen Hohlräumen besteht. Einige dieser Zysten können mit Blut ausgefüllt sein und werden deshalb als sogenannte „Schokoladenzysten“ bezeichnet (7).

#### **I.3.5.b Maligne vaskuläre Tumoren**

Das **Kaposi-Sarkom** ist maligner Tumor der Endothelzellen der Gefäßwände. Die Pathogenese wird durch ein bestimmtes Herpesvirus, das Kaposi-sarcoma-associated Herpesvirus, erklärt. Bei jüngeren Patienten treten diese Tumoren oftmals im Rahmen einer AIDS-Erkrankung auf (7). Kaposi-Sarkome können an der Haut, an Schleimhäuten und seltener im Bereich innerer Organe auftreten (3, 7). Klinisch zeigen sie sich als tiefrote subkonjunktivale Läsionen, die gerne an eine subkonjunktivale Blutung erinnern und auch gelegentlich damit verwechselt werden (7).

**Lymphome** können isoliert an der Bindehaut vorkommen oder im Rahmen einer generalisierten systemischen Erkrankung. Es handelt sich hierbei meistens um B-Zell-Lymphome (Non-Hodgkin-Lymphome), oder äußerst selten um Lymphome der T-Zell-Reihe (3, 7, 38, 39). Diese Tumoren imponieren als flach erhabene lachsfarbene Läsionen im Bindehautstroma. Sie treten meistens bei Patienten über dem 50. Lebensjahr auf. Immunsupprimierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für diese Tumoren (3).



Abbildung 20

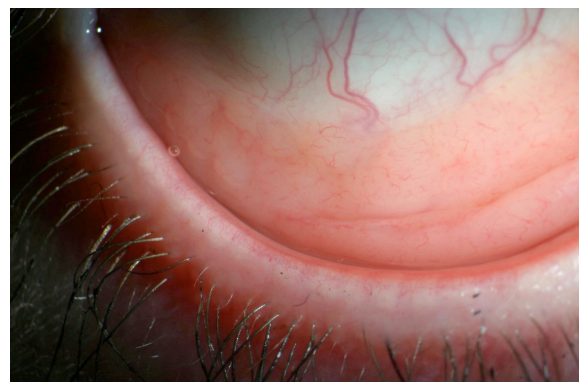


Abbildung 21

Abbildungen 20 und 21: Bindehautlymphom

### I.3.6. Mesenchymale Tumore

Das **Myxom** der Bindehaut ist ebenfalls eine seltene benigne Veränderung der Konjunktiva. Es zeigt sich als eine fleischige, orange bis pinke Läsion mit glatter Oberfläche. Ein Myxom kann mit einer zystischen Läsion verwechselt werden (3).

## **I.4. Therapiemöglichkeiten der Plattenepithelkarzinome der Bindehaut**

### **I.4.1. Diagnostik**

Veränderungen an der Bindehaut sind sehr oberflächlich und können daher in den meisten Fällen relativ leicht erkannt werden.

Zunächst kann eine biomikroskopische Untersuchung mit der Spaltlampe helfen, die exakte Lokalisation und Ausdehnung zu erkennen. Hierbei sollte auch nicht vergessen werden, die Augenlider zu evertieren, da eine Mitbeteiligung dieser Strukturen bzw. verdeckter Strukturen möglich sein kann. Viele dieser Veränderungen haben charakteristische Merkmale, die eine klinische Diagnose relativ einfach ermöglichen. Regelmäßige klinische Kontrollen und Fotografien helfen, den Verlauf zu dokumentieren; Veränderungen können somit genauer erkannt werden. Einige maligne Veränderungen haben oftmals präkanzeröse Vorläuferstufen, die klinisch nicht eindeutig von den malignen Verlaufsformen abzugrenzen sind. In solchen Fällen ist es sehr hilfreich eine inzisionale Probiopsie durchzuführen. Eine exakte Diagnose ist unumgänglich, um – wenn notwendig - eine optimale Therapie dieser Läsionen zu gewährleisten.

### **I.4.2. Therapieoptionen**

Zur Therapie von konjunktivalen Plattenepithelkarzinomen stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung. Bislang ist eine komplette chirurgische Exzision, gegebenenfalls in Kombination mit einer Kryotherapie, die etablierte Therapiestrategie für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut

(40-47). Neben der bereits erwähnten chirurgischen Exzision können eine Radiotherapie (48-51), eine chirurgische Exzision in Kombination mit absolutem Alkohol (52, 53), Vitamin A (54), Excimer-Laser (55) oder der Gebrauch von adjuvanten topischen als auch perilesional injizierten Chemotherapeutika (46, 54, 56-70) als Therapieoption in Frage kommen. Vor allem der Gebrauch von topisch anwendbaren Substanzen hat sich in den letzten 15 Jahren als eine nützliche Behandlung erwiesen, da eine ausgedehnte chirurgische Exzision von Bindehaut und limbalem Gewebe zu einer Hornhaut-Stammzellinsuffizienz, zu einer Verkürzung der Fornices und einer restriktiven Motilitätseinschränkung führen kann (71). Glaukomgeschädigte Augen, die eine Filteroperation zur Drucksenkung benötigen würden, sind einer operativen Behandlung nicht mehr zugänglich, da nur noch bedingt Konjunktiva zu Verfügung steht (72). Jüngst publizierte Studien berichten über den Einsatz von topisch angewandtem Mitomycin-C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU) und Interferon  $\alpha$ -2b (IFN  $\alpha$ -2b). Letzteres kann auch intraläsional injiziert werden. Die Vorteile dieser neueren adjuvant angewandten Substanzen sind, dass sie in Augentropfenform die gesamte okuläre Oberfläche benetzen und subklinische Areale mitbehandeln (71). In letzter Zeit hat vor allem topisch angewandtes Interferon  $\alpha$ -2b (IFN  $\alpha$ -2b) die Aufmerksamkeit mehrere Studiengruppen auf sich gezogen (54, 66, 67, 70, 72-79), da sein Nebenwirkungsspektrum geringer ist als bei MMC oder 5-FU (71). Die bekannten Nebenwirkungen reichen von Photophobie, einer milden vorübergehenden Keratitis mit Fremdkörpergefühl bis hin zu einer follikulären Konjunktivitis (71, 72, 80). Epitheliale Mikrozysten der Hornhaut wurden ebenfalls beschrieben (71). Systemische Nebenwirkungen treten extrem selten auf und werden vor allem bei intraläsional appliziertem Interferon  $\alpha$ -2b beobachtet: Fieber, Myalgien und Fatigue sind hier die häufigsten.

Interferon  $\alpha$ -2b wird sowohl bei epithelialen präkanzerösen Tumoren als auch bei invasiven Plattenepithelkarzinomen eingesetzt. Einige Studiengruppen berichten sogar über erfolgreiche Ergebnisse bei der Anwendung von topisch oder intraläsional injizierten Interferon  $\alpha$ -2b bei weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut (69).

Die bisher publizierten Daten zeigen Rezidive nach chirurgischer Exzision von ausgedehnten malignen Tumoren mit einer großen Variabilität: zwischen 5 und 56% (18, 42, 47, 49).

## **I.5. Fragestellung der Arbeit**

Das Hauptziel meiner Arbeit ist es, die klinischen Ergebnisse einer chirurgischen Behandlung fortgeschrittener Bindehautkarzinome zu evaluieren. Hierbei wurden nur Bindehautkarzinome, die einem Stadium  $> 3$  gemäß der American Joint Committee on Cancer Klassifikation entsprechen, beurteilt. Die Anzahl der Rezidive nach einer Therapie wurde begutachtet. Als Nebenkriterien wurden die Inzidenz einer notwendigen orbitalen Exenteration während der Nachbeobachtungszeit und die krankheitsspezifische Mortalität untersucht. Aufgrund ihres aggressiven Verhaltens sind Plattenepithelkarzinome der Bindehaut sowohl visus- als auch lebensbedrohlich (3, 15, 16, 18).

## **I.6. Die American Joint Committee on Cancer Klassifikation**

Die American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation ist eine Stadieneinteilung von Tumoren, die sowohl klinische als auch histopathologische Kriterien berücksichtigt (70). Im Wesentlichen stützt sich diese Einteilung auf die TNM-Klassifikation von Tumoren. Die Größenausdehnung des Primärtumors und die lokale bzw. systemische Ausbreitung des Tumors bestimmt den Schweregrad bzw. das Stadium der Tumorerkrankung. Durch diese Einteilung können bessere Therapiepläne, bessere Prognosen, objektivierbare Befunde und ein einheitlicher Informationsaustausch über Tumorerkrankungen erfolgen (81).



## **II. PATIENTEN UND METHODEN**

Diese Studie wurde als retrospektive Studie durchgeführt.

### **II.1. Patientendaten**

Die medizinischen Aktenaufzeichnungen unserer Patienten wurden von Januar 2005 bis April 2012 an der Universitäts-Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität (LMU) München analysiert. Neben den Krankenakten wurden hierfür auch die Fotografien und die histologischen Schnitte der jeweiligen Patienten zur Aufarbeitung hinzugezogen.

### **II.2. Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien der Studie waren histopathologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Bindehaut. Zusätzlich wurden nur Stadien > 3 nach der American Joint Committee on Cancer Klassifikation (7. Edition) berücksichtigt.

### **II.3. Ausschlusskriterien**

Patienten mit einer epithelialen Dysplasie oder einem Carcinoma in situ der Bindehaut wurden nicht miteinbezogen.

Tabelle 1.  
American Joint Committee Cancer Klassifikation für Bindehautneoplasien

Primärtumor	
TX	Keine Aussage über Primärtumor möglich
T0	Kein Anzeichen eines Tumors
Tis	Konjunktivale intraepitheliale Neoplasie = CIN
T1	Tumor mit < 5mm Durchmesser in der basalen Ausdehnung
T2	Tumor mit > 5mm Durchmesser in der basalen Ausdehnung, keine Beteiligung benachbarter Strukturen <sup>a</sup>
T3	Tumor mit Invasion angrenzender Strukturen <sup>a</sup>
T4	Tumor mit Invasion der Orbita
T4a	Tumor bricht in das Weichteilgewebe der Orbita ein, keine Knochenbeteiligung
T4b	Tumor mit Knocheninvasion
T4c	Tumor mit Invasion der Nasennebenhöhlen
T4d	Tumor mit Invasion ins Gehirn
Regionale Lymphknoten	
NX	Keine Aussage über das Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen möglich
N0	Keine Anzeichen für regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden
Fernmetastasen	
MO	Keine Anzeichen für Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen vorhanden

<sup>a</sup> angrenzende Strukturen: Cornea, Fornices conjunctivae, palpebrale Bindehaut, tarsale Bindehaut, intraokulare Kompartimente, Karunkel, Tränenpünktchen, Canaliculi, anteriore und posteriore Lamelle der Lider und die Lidkante (ins Deutsche übertragen aus Shah et al.: Topical Interferon Alfa-2b for Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia in 23 cases. Arch Ophthalmol. 2012;130(2): 159-164).

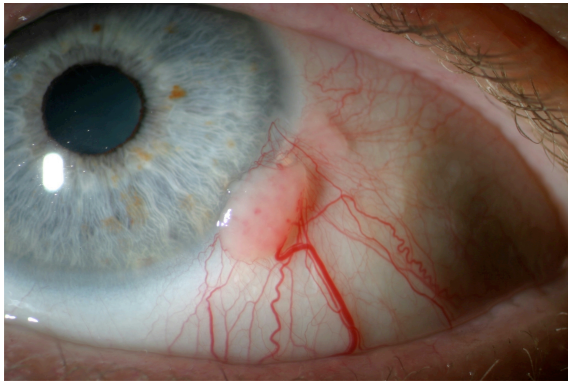


Abbildung 22:  
Plattenepithelkarzinom im Stadium T2



**a**



**b**

Abbildungen 22 a und b:  
Plattenepithelkarzinom im Stadium T3 (Mitbeteiligung angrenzender Strukturen)



**a**



**b**



**c**



**d**

Abbildungen 23 a-d:  
Plattenepithelkarzinom im Stadium T4 mit eingemauertem Bulbus

## **II.4. Patienten**

Im Untersuchungszeitraum (von Januar 2005 bis April 2012) wurden insgesamt 1144 Bindehautläsionen exzidiert. 38 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Alle 38 Patienten wurden an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians Universität (LMU) in München behandelt. Eine inzisionale Probiopsie wurde bei allen Patienten durchgeführt und konnte die Diagnose eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut histopathologisch bestätigen. Die demographischen Daten und bekannte Risikofaktoren, die eine Entstehung von Plattenepithelkarzinomen begünstigen, wurden erhoben und zusammengeführt. Folgende Risikofaktoren wurden dabei dokumentiert: Zigarettenrauchen, bekannte atopische Erkrankungen, Einnahme von immunsuppressiv wirkenden Medikamenten und eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Im Falle eines Rezidivs wurde das Zeitintervall zwischen der letzten Operation und dem Wiederauftreten des Tumors berechnet.

Die klinischen Befunde der Bindehauttumoren wurden bei jedem Patienten bei Erstvorstellung an unserer Abteilung genau dokumentiert, bevor eine Therapie begonnen wurde. Bei jeder Kontrolle wurden eine Spaltlampenuntersuchung und Spaltlampenfotografien der Bindehautläsionen durchgeführt. Auch nach der Therapie wurden die ursprünglich betroffenen Regionen fotografiert, um eine genaue Verlaufsdokumentation zu erhalten. Die präaurikulären und submandibulären Lymphknoten wurden bei jeder Kontrolle abgetastet und dokumentiert. Bei allen Bindehautläsionen wurden das Wachstumsmuster (diffus oder nodulär) und die Mitbeteiligung angrenzender Strukturen (Hornhaut, forniceale Bindehaut, palpebrale Bindehaut, tarsale Bindehaut, Karunkel, Tränenpünktchen, superiorer und inferiorer

Kanalikulus, semilunare Falte, intraokulare Kompartimente, anteriore und posteriore Lamelle und Lidkante) erfasst. Sobald ein Anhaltspunkt für ein invasives Wachstum und damit ein möglicher Einbruch in die Orbita vorhanden war, wurde eine Dünnschicht-Computertomographie der Orbita und der Nasennebenhöhlen mit Kontrastmittel durchgeführt.

Aufgrund dieser erhobenen Befunde wurde jeder Tumor gemäß der aktuellen Einteilung nach der American Joint Committee on Cancer Klassifikation bei Erstvorstellung (siehe Tabelle 1) eingeteilt (82). Der Begriff „fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Bindehaut“ wurde für Tumore gewählt, die sich im Stadium T3 und T4 nach der AJCC-Klassifikation befanden (70).

## **II.5. Therapie**

Die chirurgische Exzision wurde von einem erfahrenen ophthalmo-plastischen Chirurgen (CH) durchgeführt. Ein zwei Millimeter breiter Sicherheitsabstand zur malignen Läsion wurde als Standard, eingehalten.

Eine komplette Tumorexzision konnte jedoch nicht immer erreicht werden, da die Tumoren entweder schon zu groß waren oder es aufgrund ihrer Lage nicht ermöglichten. Bei einer solchen Non-in-sano-Resektion wurde den Patienten zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie mit topischem Interferon  $\alpha$ -2b (IFN  $\alpha$ -2b) verschrieben. IFN  $\alpha$ -2b ist als Intron A (Essex Pharma, Luzern, Schweiz) kommerziell erhältlich. IFN  $\alpha$ -2b wurde unter sterilen Bedingungen mit destilliertem sterilen Wasser zu einer Million internationale Einheiten per Milliliter verdünnt und

anschließend von der Kloster Apotheke in München in 0,5-Milliliter-Ophtiolen verpackt. Die Augentropfen wurden anschließend im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius gelagert. Über einen Zeitraum von sechs Wochen tropften die Patienten fünf Mal täglich einen Tropfen in das betroffene Auge.

Falls der Tumor in tiefere orbitale Strukturen invasiv eingebrochen war und eine lokale Tumorexzision zur Tumorkontrolle nicht mehr möglich war, wurde primär eine orbitale Exenteration durchgeführt.

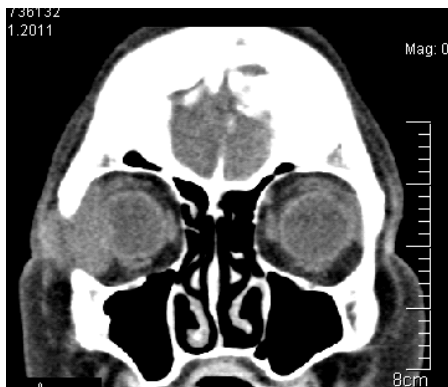
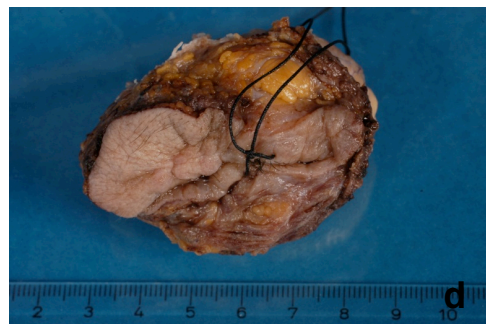
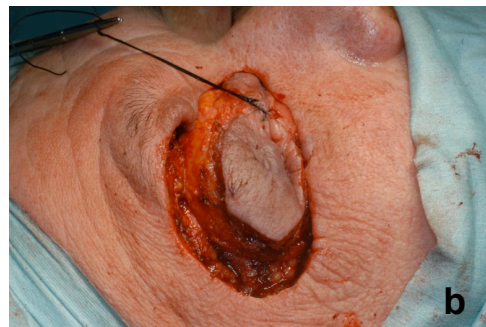
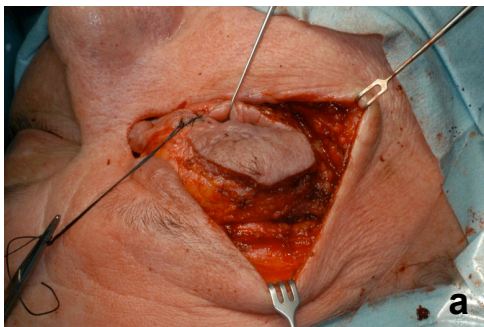


Abbildung 24:  
CT der Orbita: koronare Ansicht



Abbildung 25:  
CT der Orbita: axiale Ansicht

Abbildungen 24 und 25: Tumor mit Einbruch in die Orbita



Abbildungen 26 a-d:  
Chirurgisches Vorgehen einer orbitalen Exenteration

## **II.6. Interferon**

Interferone (INF) sind pleiotrope Zytokine. Zytokine zählen zu den Wachstumsfaktoren. Das heißt, sie regulieren das Wachstum und die Zelldifferenzierung. Zudem besitzen sie eine pleiotrope Eigenschaft, was bedeutet, dass INF mehrere phänotypische Merkmale induzieren können. Interferone weisen wichtige biologische Aktivitäten auf: Sie haben antivirale, antitumorale und immunmodulatorische Effekte. Interferone werden in  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferone unterteilt.

## **II.7. Datensammlung**

Alle Daten wurden mit Hilfe des MS-Excel 2000 Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Corporation, Unterschleißheim, Deutschland) zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS Programm 13.0 für Windows (SPSS, IBM Company<sup>®</sup>)

## **II.8. Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS Programm Version 13.0 (SPSS, IBM Company<sup>®</sup>). Ein P-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Da eine Normalverteilung nicht zu erwarten war, wurden die Tests zur Signifikanz zwischen den Gruppen in der Regel mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.



### **III. ERGEBNISSE**

#### **III.1. Patientenkollektiv**

38 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2012 in der Abteilung für plastische und rekonstruktive Lid- und Orbitachirurgie der Universitätsaugenklinik der LMU behandelt wurden, konnten in diese retrospektive Studie miteinbezogen werden. Gemäß der AJCC-Klassifikation wiesen 20 Patienten (53%) Bindehauttumoren im T3-Stadium und 18 Patienten (47%) Bindehauttumore im T4-Stadium auf. Das Durchschnittsalter lag bei 70,6 Jahren (33,5 bis 92,6 Jahre; im Median 72,2 Jahre). Die Mehrheit der Patienten (58%) war männlich (n = 22). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 24,2 Monate (22,3 bis 71 Monate).

32% der Patienten (n = 12) zeigten mindestens einen erfassten Risikofaktor in der Anamnese. Sieben Patienten (18%) waren Raucher, fünf Patienten (13%) waren immunsupprimiert, zwei Patienten (5%) litten an einer atopischen Erkrankung und ein Patient (3%) war mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert.

Die Tumorcharakteristika und demographischen Daten sind näher in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgelistet.



**Tabelle 2**

## Tumorcharakteristika bei Erstvorstellung

Ausdehnung	Tumoren, Anzahl (%), (n = 38)
AJCC Stadium <sup>a</sup>	
Tis	0
T1	0
T2	0
T3	20 (53%)
T4	18 (47%)
T4a	13 (34%)
T4b	3 (8%)
T4c	0
T4d	2 (5%)
N0	36
N1	2 (5%)
M0	37 (97%)
M1	1 (3%)
Betroffene Strukturen	
Kornea	10 (26%)
Bulbäre Bindehaut	35 (92%)
Forniceale Bindehaut	30 (79%)
Tarsale Bindehaut	28 (74%)
Karunkel	8 (21%)
Tränenpünktchen	5 (13%)
Kanalikuli	0
Semilunare Falte	16 (42%)
Anteriore Lamelle	6 (16%)
Posteriore Lamelle	7 (18%)
Lidkante	4 (11%)
Intraokulare Kompartimente	2 (5%)
Orbita	18 (47%)
Wachstumsmuster	
Nodulär	7 (18%)
Diffus	31 (82%)

<sup>a</sup> Abkürzungen: AJCC, American Joint Committee on Cancer

M, Fernmetastasen; N, Lymphknoten; T, Tumor; Tis, Carcinoma in situ

**Tabelle 3**

## Demographische Daten

Charakteristika	n = 38, n (%)
Durchschnittliches Alter (Mittelwert in Jahren), Altersspanne und Median	71 (min. 33,5 Jahre, max. 92,76 Jahre; 72,2)
Geschlecht	
Männlich	22 (58%)
Weiblich	16 (42%)
Risikofaktoren	
Rauchen	7 (18%)
Atopische Erkrankung	2 (5%)
HIV Infektion	1 (3%)
Immunsuppression	5 (13%)

**III.2. Klinische Ergebnisse**

Bei 35 Patienten (92%) konnte eine chirurgische Exzision vorgenommen werden; bei drei Patienten war dies jedoch nicht mehr möglich. Bei einem von den 38 Patienten (3%) hatte sich das Plattenepithelkarzinom der Bindehaut bereits bei Erstdiagnose per continuitatem intrazerebral ausgebreitet. Ein therapeutischer Nutzen war nicht zu

erwarten, sodass keine chirurgische Therapie veranlasst wurde. Ein weiterer Patient benötigte eine Exenteratio orbitae um eine Tumorkontrolle zu gewährleisten. Aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes war es jedoch unmöglich, eine Vollnarkose vorzunehmen. Eine allgemeine Narkose ist aber für solche chirurgische Eingriffe notwendig. Ein dritter Patient benötigte ebenfalls eine orbitale Exenteration. Er verweigerte jedoch diesen extensiven Eingriff und somit konnte die Operation aus rechtlichen Gründen nicht durchgeführt werden.

Am häufigsten wurde eine lokale chirurgische Exzision nach Erstvorstellung durchgeführt (n = 25 Patienten, 71%). Eine orbitale Exenteration war bei zehn Patienten nach Erstvorstellung der notwendige Eingriff (n = 10 Patienten, 29%).

Zwanzig (n = 20 Patienten, 57%) von den behandelten Tumorpatienten zeigten während ihrer Nachbeobachtungszeit keine Progression der Erkrankung. In diesem Zeitraum benötigten sie auch keine weitere chirurgische Therapie. Dreizehn Patienten (n = 13 Patienten, 52%), die primär lokal exzidiert worden waren, erkrankten erneut an einem Rezidiv während der Nachbeobachtungszeit. Unter den zehn Patienten, die primär mit einer orbitalen Exenteration behandelt wurden, zeigten zwei Patienten ein Rezidiv im Laufe der Nachbeobachtungszeit (n = 2 Patienten, 20%). Einer dieser Patienten hatte Lymphknotenmetastasen entwickelt.

In der Gruppe der Patienten, die primär mit einer lokalen chirurgischen Exzision behandelt worden waren, benötigte keiner dieser Tumorpatienten eine orbitale Exenteration im Verlauf unserer Nachbeobachtungszeit. Die aufgetretenen Rezidive konnten alle durch eine weitere lokale Exzision therapiert werden.

Die mittlere Zeit bis zum Wiederauftreten von rezidivierenden Bindehauttumoren lag bei allen therapierten Patienten bei 24 Monaten (minimum 4 Monate, maximum 68 Monate, Standardabweichung 22). Erstaunlicherweise präsentierten sich 70% der Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach Erstbehandlung.

In der Gruppe der Patienten, die eine primäre lokale Exzision erhielten, wurde das Rezidiv im Mittel nach 30 Monaten beobachtet (minimum 4 Monate, maximum 68 Monate, Standardabweichung 27).

Ein Teil der Patienten (n = 14 Patienten, 37%) zeigten nach der chirurgischen Exzision keine tumorfreien histologischen Schnittränder. Diese Gruppe von Patienten wurde adjuvant mit Interferon  $\alpha$ -2b therapiert. Die Therapie mit IFN  $\alpha$ -2b, die in Augentropfenform verordnet wurde, wurde drei Wochen nach der chirurgischen Exzision begonnen. Dieser Teil der Patienten tropfte IFN  $\alpha$ -2b über einen Zeitraum von sechs Wochen fünf Mal täglich in das betroffene Auge ein. In der statistischen Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der IFN  $\alpha$ -2b Gruppe gegenüber der „unbehandelten Gruppe“ bezüglich der Rezidivrate ( $p = 1,0$ ). Es war auch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivrate bei Patienten mit positiven oder negativen histologischen Schnitträndern nach Exzision aufgefallen ( $p = 1,0$ ).

Insgesamt verstarben fünf Patienten (13%) an ihrer Tumorerkrankung. Unter diesen waren jene drei Patienten (8%), bei denen keine chirurgische Therapie durchgeführt werden konnte. Die zwei weiteren Patienten (5%) zeigten ein progressives Tumorstadium. Der Tumor breitete sich intrakranial aus. Beide Patienten erhielten eine palliative Therapie mit Chemotherapie.

Bei den Patienten, die an ihrer Tumorerkrankung verstarben, lag die mittlere Überlebenszeit bei 25 Monaten (minimum 5 Monate, maximum 53 Monate, Standardabweichung 20). Die Patienten, die keine chirurgische Behandlung erhielten, überlebten im Mittel lediglich 13 Monate (minimum 5 Monate, maximum 29 Monate, Standardabweichung 13).

Eine Kaplan-Meier-Schätzung der mittleren Überlebenszeit offenbarte eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten nach histologisch gesicherter Diagnose eines konjunktivalen Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut (Standardabweichung 8,8; 95% CI; 16.7 bis 31.7).

## IV. DISKUSSION

Für frühe Stadien der Plattenepithelkarzinome der Bindehaut, die dem Stadium 1 und Stadium 2 nach der AJCC Klassifikation entsprechen, existieren mehrere verschiedene Therapiestrategien. Hier spielen auch die neueren Therapiemodalitäten wie Interferon  $\alpha$ -2b, Mitomycin C und 5-Fluorouracil eine zunehmende Rolle (71). Für fortgeschrittene Stadien der Plattenepithelkarzinome der Bindehaut, die dem Stadium 3 und 4 nach der AJCC Klassifikation entsprechen, bleibt die chirurgische Therapie die führende Option. Eine orbitale Exenteration erweist sich oftmals als notwendig.

Wir wissen aus den bisherigen Studien und Fallserien, dass Rezidive auch nach einer chirurgischen Behandlung häufig auftreten können (42, 43). Die angegebenen Daten hierfür sind in der Literatur sehr heterogen und sie variieren von Studie zu Studie. Die angegebenen Rezidivraten schwanken demnach zwischen 5% und 56% mit jeweils unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten.

Konjunktivale Plattenepithelkarzinome zählen zu den selteneren Erkrankungen der Bindehaut, sodass viele Studien, die die Rezidivrate der Plattenepithelkarzinome beschreiben, verschiedenste Stadien dieser Erkrankung (von frühen Stadien bis zu fortgeschrittenen Stadien) untersuchen. Oftmals werden sogar die epithelialen Dysplasien mit ihrer unterschiedlichsten epithelialen Ausbreitung in die Auswertung miteinbezogen (18, 68-70, 76).

Kim *et al.* berichtet in einer Veröffentlichung eine Rezidivrate von 0% nach einer topischen Anwendung von IFN  $\alpha$ -2b oder nur nach intraläsionalen Injektionen mit IFN  $\alpha$ -2b. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug elf Monate (2 bis 43 Monate) (69). In dieser Studie wurden 18 Patienten berücksichtigt. Von diesen 18 Patienten erhielten

28% (n = 5 Patienten) eine zusätzliche Therapie: Entweder wurde eine additive chirurgische Exzision oder eine Kryotherapie durchgeführt. Bei einem anderen Teil der Patienten wurde die Therapie mit topischem IFN  $\alpha$ -2b fortgesetzt, zusätzlich erhielten einige dieser Patienten eine photodynamische Therapie. Diese restlichen Patienten (n = 13 Patienten, 72%) zeigte eine komplette Tumorregression. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit entwickelten jedoch 11% der Patienten (n = 2 Patienten) neue Plattenepithelkarzinome der Bindehaut im Bereich des Fornix der Konjunktiva und im Bereich der tarsalen Bindehaut.

Betrachtet man die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit, so benötigten nahezu zwei Drittel der Patienten nach vorangegangener einmaliger chirurgischer Exzision keine weiteren chirurgischen Maßnahmen. Die meisten Patienten wurden mit lediglich einem lokalen chirurgischen Tumoreingriff behandelt. Jedoch sollte nicht vergessen werden, dass ein Drittel der Patienten bereits bei Erstvorstellung eine chirurgische orbitale Exenteration benötigte. Deren Tumoren waren bei Erstvorstellung bereits so weit fortgeschritten, dass eine einfache lokale Exzision zu diesem Zeitpunkt zur Tumorkontrolle nicht mehr möglich war. Eine orbitale Exenteration bedeutet natürlich einen extensiven Eingriff. Viele Patienten und auch behandelnde Ärzte wollen diesen Schritt vermeiden. Es wird nach wie vor kontrovers über diesen mutilierenden Eingriff diskutiert, da er oftmals ein unbefriedigendes kosmetisches Ergebnis mit sich bringt und die Patienten den Rest ihres Lebens stigmatisiert bleiben.

Die Daten der hier vorliegenden Studie haben hierzu jedoch einen bedeutsamen Fakt aufgezeigt: Alle Patienten, die einer primären orbitalen Exenteration zur Tumorentfernung der fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinome der Bindehaut zugestimmt hatten und diese letztendlich auch erhielten, und bei denen ein Rezidiv

aufgetreten war, konnten lediglich mit einer weiteren lokalen chirurgischen Exzision therapiert werden.

Alle Patienten wurden in ein striktes Nachsorgeprogramm aufgenommen. Hierfür wurden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen alle drei bis sechs Monate bei allen Patienten durchgeführt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass in dieser Studie die meisten Tumorrezidive innerhalb des ersten Nachsorgejahrs aufgetreten sind. In 30% der Fälle waren jedoch Rezidive auch nach dem ersten Nachsorgejahr nach dem initialen chirurgischen Eingriff erneut gewachsen.

Diese Tatsache scheint ein sehr wichtiger Punkt zu sein, der bei der Nachsorge fortgeschrittener Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut nicht vernachlässigt werden darf. Die Nachsorgeuntersuchungen dieser Patienten sollten deshalb regelmäßig über mehrere Jahre hinweg durchgeführt werden und auf keinen Fall vergessen werden oder in längeren Zeitabständen erfolgen. Die erhobenen Daten haben deutlich gezeigt, dass Tumorrezidive bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten sogar nach fünf Jahren auftreten können.

In der Literatur wird davon berichtet, dass positive histologische Schnittränder nach Tumorsektion das Risiko eines Tumorrezidivs bei Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut erhöhen (42). Im Rahmen dieser Studie ließ sich nicht belegen, dass dies der Fall ist. Die Patientengruppe mit positiven histologischen Schnitträndern nach Exzision hatte keine höhere Inzidenz ein Rezidiv innerhalb der Nachbeobachtungszeit zu entwickeln als die Patientengruppe mit negativen, also tumorfreien, histologischen Schnitträndern. Wir hatten jedoch die Patienten, die histologisch gesicherte positive Schnittgrenzen aufwiesen, mit topischen IFN  $\alpha$ -2b



zusätzlich behandelt. Die Ergebnisse hierzu sollten deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.

Bei der Auswertung bezüglich des Nutzens einer INF  $\alpha$ -2b Therapie, zeigte sich erfreulicherweise eine ähnliche Gruppenverteilung bezüglich der Gruppengröße, der Stadieneinteilung des Tumors, der Altersverteilung und des Risikoprofils bezüglich der Risikofaktoren. Von den 38 behandelten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut wurden 14 Patienten mit INF  $\alpha$ -2b adjuvant behandelt. 11 Patienten erhielten keine adjuvante Therapie. Die restlichen Patienten wurden wie bereits erwähnt exenteriert bzw. sollten eine orbitale Exenteration erhalten. Diese Patienten fallen deshalb aus beiden Gruppen heraus. Einzig der Nachbeobachtungszeitraum scheint in der Gruppe ohne adjuvante Therapie mit INF  $\alpha$ -2b länger zu sein, wenngleich nicht statistisch signifikant (25 Monate versus 33 Monate, p-Wert: 0,2). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate der mit INF  $\alpha$ -2b adjuvant behandelten Patienten aufzeigt werden.

Dies könnte jedoch mit der Tatsache in Verbindung gebracht werden, dass wir ausschließlich Patienten mit positiven histologischen Schnitträndern mit INF  $\alpha$ -2b behandelten. Bis dato gibt es noch kein standardisiertes Behandlungsprotokoll für die adjuvante Chemotherapie. Insbesondere die Dauer der Therapie wird in der Literatur sehr heterogen diskutiert. In dieser Studie wurde für das Patientenkollektiv eine topische Therapie mit INF  $\alpha$ -2b Augentropfen von fünf Mal täglich über einen Zeitraum von sechs Wochen durchgeführt. Andere Studiengruppen berichten über eine längere Anwendung dieser Chemotherapie (68-70).

Vergleicht man die Inzidenz der Rezidivrate zwischen dem Patiententeil, der eine orbitale Exenteration erhielt und dem Teil, der mit einer lokalen Tumorexzision

behandelt wurde, erscheint auf den ersten Blick ein Ungleichgewicht zu Lasten der lokalen Tumorexzision: 52% versus 20%. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Ergebnisse hinsichtlich der kleinen Patientengruppe, die eine Exenteratio orbitae erhielten und der niedrigen Rezidivrate dieser Gruppe von 20% mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Die demographischen Daten der Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut stehen im Einklang mit den Angaben der gängigen Literatur: Die meisten Patienten in dieser Studie waren männlich (71). Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung lag bei 71 Jahren. Es ist bekannt, dass verschiedene Faktoren die Entstehung der Plattenepithelkarzinome der Bindehaut beeinflussen können: Ultraviolett-B (UV-B) Strahlung, ionisierende Strahlung, Humane Papilloma-Virus-Infektion, Humane Immundefizienz-Virus-Infektion, Zigarettenrauch und atopische Erkrankungen. In dieser Studie zeigte ein Drittel der eingeschlossenen Patienten mindestens einen erhobenen Risikofaktor.

Ein Anteil der Patienten verweigerte den extensiven Eingriff einer orbitalen Exenteration, obwohl ihre Tumoren bereits sehr fortgeschritten waren. In solchen Fällen muss mit einer hohen Mortalitätsrate gerechnet werden. Alle Patienten in dieser Studie, bei denen trotz Indikation keine orbitale Exenteration durchgeführt wurde, verstarben durchschnittlich nach 13 Monaten, da der Tumor sich progredient ausbreiten konnte. Eine ausführliche Aufklärung speziell dieser Patienten über dieses enorme Risiko sollte von uns behandelnden Ärzten gewährleistet sein.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung mit allen ihren Schwachstellen und Einschränkungen. Plattenepithelkarzinome der Bindehaut sind jedoch sehr seltene Tumore; eine retrospektive Studie ist hier die einzige Option, um

eine größere Anzahl an Patienten und Patientendaten zu sammeln und auszuwerten. Es existieren verschiedene chirurgische Therapieoptionen. In dieser Studie wurden lediglich der Bereich der einfachen lokalen Tumorexzision und die Therapiemöglichkeit der Exenteratio orbitae nachuntersucht. Andere therapeutische Optionen wie zum Beispiel eine adjuvante Kryotherapie wurden nicht berücksichtigt (47). In unserem Fall sollte eine zusätzliche Kryotherapie bzw. eine andere adjuvante Therapie eine untergeordnete Rolle spielen, da bei jedem Patienten versucht wurde, durch einen chirurgischen Eingriff eine histologisch gesicherte tumorfreie Schnittgrenze zu erreichen. Im Falle einer knappen inkompletten Exzision wurde adjuvant eine Therapie mit Interferon  $\alpha$ -2b verordnet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass meist eine extensive chirurgische Therapie zur Behandlung von ausgedehnten Plattenepithelkarzinomen unvermeidbar ist. Dies wird durch die hohe Rate der primären orbitalen Exenterationen in diesen Daten verdeutlicht. Rezidive treten im untersuchten Patientenkollektiv mit Tumoren im Stadium T3 und Stadium T4 häufiger auf, als in der Literatur angegeben. Trotz kompletter chirurgischer Entfernung dieser Tumoren im fortgeschrittenen Stadium können Tumorrezidive auch nach fünf Jahren auftreten. Eine engmaschige und regelmäßige Tumorkontrolle ist für diese Patienten von enormer Wichtigkeit. Wenn Tumorrezidive auftreten, sollten diese so früh wie möglich erkannt und therapiert werden, denn dann kann eine weitere lokale Exzision ohne Exenteratio orbitae möglich sein.

Plattenepithelkarzinome der Bindehaut werden häufig in ihrer Ausdehnung, ihrem Verlauf und in ihrer Konsequenz unterschätzt. Ein frühzeitiges Erkennen, regelmäßige und engmaschige Verlaufskontrollen unter Hinzuziehen einer Fotodokumentation und konsequente chirurgische Therapiemaßnahmen sind von

großer Bedeutung, um eine Progression eines Plattenepithelkarzinoms der Bindehaut zu vermeiden und somit die drastischen Komplikationen dieser Erkrankung zu umgehen.

## V. LITERATURANGABEN

1. M. Yanoff, Sassani J.W., in *Ocular Pathology*. (Elsevier, 2009), pp. 223-254.
2. G. O. H. Naumann, in *Pathologie des Auges*. (Springer Verlag, 1989), vol. 12.
3. C. L. Shields, J. A. Shields, Tumors of the conjunctiva and cornea. *Survey of ophthalmology* **49**, 3 (Jan-Feb, 2004).
4. A. J. Augustin, *Augenheilkunde*. (Springer Verlag, 2001).
5. S. W., *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. (WB Saunders Co, 1996).
6. American Academy of Ophthalmology, in *External Disease and Cornea*. Section 8 (LEO, 2007), pp. 245-246.
7. American Academy of Ophthalmology, in *External Disease and Cornea*. Section 8 (LEO, 2007), pp. 247-278.
8. C. Napora *et al.*, Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic surgery* **21**, 27 (Jan, 1990).
9. I. U. Scott, C. L. Karp, G. J. Nuovo, Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* **109**, 542 (Mar, 2002).
10. J. M. McDonnell, P. J. McDonnell, W. C. Stout, W. J. Martin, Human papillomavirus DNA in a recurrent squamous carcinoma of the eyelid. *Archives of ophthalmology* **107**, 1631 (Nov, 1989).
11. C. L. Karp, I. U. Scott, T. S. Chang, S. C. Pflugfelder, Conjunctival intraepithelial neoplasia. A possible marker for human immunodeficiency virus infection? *Archives of ophthalmology* **114**, 257 (Mar, 1996).
12. C. L. Shields, A. Ramasubramanian, P. L. Mellen, J. A. Shields, Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology* **118**, 2133 (Nov, 2011).
13. E. C. Sun, T. R. Fears, J. J. Goedert, Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **6**, 73 (Feb, 1997).

14. J. Yang, C. S. Foster, Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *International ophthalmology clinics* **37**, 73 (Fall, 1997).
15. N. Walsh-Conway, R. M. Conway, Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clinical & experimental ophthalmology* **37**, 577 (Aug, 2009).
16. A. Berenbom, T. Milman, P. T. Finger, FIT biopsy for conjunctival squamous cell carcinoma with extensive intraocular invasion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* **246**, 467 (Mar, 2008).
17. P. T. Finger *et al.*, High-frequency ultrasonographic evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Archives of ophthalmology* **121**, 168 (Feb, 2003).
18. Y. A. Yousef, P. T. Finger, Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology* **119**, 233 (Feb, 2012).
19. U. K. Wali, A. Al-Mujaini, Sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Oman journal of ophthalmology* **3**, 117 (Sep, 2010).
20. M. Yanoff, Sassani J.W., in *Ocular Pathology*. (Elsevier, 2009), pp. 667-732.
21. C. L. Shields, A. F. Fasiuddin, A. Mashayekhi, J. A. Shields, Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Archives of ophthalmology* **122**, 167 (Feb, 2004).
22. N. Gerner, J. C. Norregaard, O. A. Jensen, J. U. Prause, Conjunctival naevi in Denmark 1960-1980. A 21-year follow-up study. *Acta ophthalmologica Scandinavica* **74**, 334 (Aug, 1996).
23. N. Kenawy, S. L. Lake, S. E. Coupland, B. E. Damato, Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye* **27**, 142 (Feb, 2013).
24. J. A. Shields *et al.*, Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes. *Transactions of the American Ophthalmological Society* **105**, 61 (2007).
25. R. Folberg, I. W. McLean, Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: terminology, classification, and biologic behavior. *Human pathology* **17**, 652 (Jul, 1986).
26. R. Folberg, I. W. McLean, L. E. Zimmerman, Malignant melanoma of the conjunctiva. *Human pathology* **16**, 136 (Feb, 1985).

27. C. L. Shields, H. Demirci, J. A. Shields, C. Spanich, Dramatic regression of conjunctival and corneal acquired melanosis with topical mitomycin C. *The British journal of ophthalmology* **86**, 244 (Feb, 2002).
28. L. A. Lim, M. C. Madigan, R. M. Conway, Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances. *Clinical ophthalmology* **6**, 521 (2013).
29. S. Seregard, Conjunctival melanoma. *Survey of ophthalmology* **42**, 321 (Jan-Feb, 1998).
30. S. Brownstein, Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* **11**, 310 (Sep-Oct, 2004).
31. F. A. Jakobiec, R. Folberg, T. Iwamoto, Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* **96**, 147 (Feb, 1989).
32. R. Folberg, I. W. McLean, L. E. Zimmerman, Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Human pathology* **16**, 129 (Feb, 1985).
33. A. D. Paridaens, A. C. McCartney, D. C. Minassian, J. L. Hungerford, Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *The British journal of ophthalmology* **78**, 520 (Jul, 1994).
34. A. D. Paridaens, D. C. Minassian, A. C. McCartney, J. L. Hungerford, Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *The British journal of ophthalmology* **78**, 252 (Apr, 1994).
35. H. S. Mudhar, I. G. Rennie, Local conjunctival metastases from primary conjunctival melanoma: clinico-pathological correlation and implications. *The British journal of ophthalmology* **97**, 33 (Jan, 2013).
36. C. V. Miller, I. S. Cook, R. Jayaramachandran, A. G. Tyers, Spontaneous regression of a conjunctival malignant melanoma. *Orbit* **33**, 139 (Apr, 2014).
37. A. A. o. Ophthalmology, in *External Disease and Cornea*. (LEO, 2007), pp. 260-270.
38. P. A. McKelvie, A. McNab, I. C. Francis, R. Fox, J. O'Day, Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clinical & experimental ophthalmology* **29**, 387 (Dec, 2001).
39. C. L. Shields, J. A. Shields, R. C. Eagle, Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: rapidly progressive T-cell lymphoma of the conjunctiva. *Archives of ophthalmology* **120**, 508 (Apr, 2002).

40. A. Galor *et al.*, Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology* **119**, 1974 (Oct, 2012).
41. G. A. Lee, L. W. Hirst, Retrospective study of ocular surface squamous neoplasia. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology* **25**, 269 (Nov, 1997).
42. G. Tabin, S. Levin, G. Snibson, M. Loughnan, H. Taylor, Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* **104**, 485 (Mar, 1997).
43. J. C. Erie, R. J. Campbell, T. J. Liesegang, Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* **93**, 176 (Feb, 1986).
44. G. A. Lee, L. W. Hirst, Ocular surface squamous neoplasia. *Survey of ophthalmology* **39**, 429 (May-Jun, 1995).
45. S. Khokhar *et al.*, Combined surgery, cryotherapy, and mitomycin-C for recurrent ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* **21**, 189 (Mar, 2002).
46. C. Chen, D. Louis, T. Dodd, J. Muecke, Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *The British journal of ophthalmology* **88**, 17 (Jan, 2004).
47. G. Peksayar, M. K. Soyuturk, M. Demiryont, Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *American journal of ophthalmology* **107**, 337 (Apr 15, 1989).
48. G. F. Graue, L. B. Tena, P. T. Finger, Electron beam radiation for conjunctival squamous carcinoma. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* **27**, 277 (Jul-Aug, 2011).
49. L. Cerezo *et al.*, Conjunctival intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas treated with strontium-90. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **17**, 191 (Mar, 1990).
50. D. Elkon, W. C. Constable, The use of strontium-90 in the treatment of carcinoma in situ of the conjunctiva. *American journal of ophthalmology* **87**, 84 (Jan, 1979).
51. P. Lommatzsch, Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *American journal of ophthalmology* **81**, 198 (Feb, 1976).



52. J. A. Shields, C. L. Shields, P. De Potter, Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Archives of ophthalmology* **115**, 808 (Jun, 1997).
53. A. Sturges, A. L. Butt, J. E. Lai, J. Chodosh, Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology* **115**, 1297 (Aug, 2008).
54. C. L. Karp, J. K. Moore, R. H. Rosa, Jr., Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* **108**, 1093 (Jun, 2001).
55. L. Spadea, R. Petrucci, E. Balestrazzi, excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent intraepithelial corneoconjunctival carcinoma. *Journal of cataract and refractive surgery* **28**, 2062 (Nov, 2002).
56. J. Frucht-Pery, Y. Rozenman, Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *American journal of ophthalmology* **117**, 164 (Feb 15, 1994).
57. J. Frucht-Pery *et al.*, Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* **104**, 2085 (Dec, 1997).
58. C. L. Shields, M. Naseripour, J. A. Shields, Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *American journal of ophthalmology* **133**, 601 (May, 2002).
59. M. Daniell, R. Maini, D. Tole, Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clinical & experimental ophthalmology* **30**, 94 (Apr, 2002).
60. T. J. Heigle, R. D. Stulting, D. A. Palay, Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *American journal of ophthalmology* **124**, 397 (Sep, 1997).
61. M. W. Wilson, J. L. Hungerford, S. M. George, S. A. Madreperla, Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *American journal of ophthalmology* **124**, 303 (Sep, 1997).
62. S. H. Tseng, Y. Y. Tsai, F. K. Chen, Successful treatment of recurrent corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Cornea* **16**, 595 (Sep, 1997).
63. L. W. Hirst, Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia: early resolution. *Ophthalmology* **114**, 976 (May, 2007).

64. N. Yamamoto, T. Ohmura, H. Suzuki, H. Shirasawa, Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* **109**, 249 (Feb, 2002).
65. R. P. Yeatts, N. E. Engelbrecht, C. D. Curry, J. G. Ford, K. A. Walter, 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* **107**, 2190 (Dec, 2000).
66. B. A. Schechter, A. Schrier, R. S. Nagler, E. F. Smith, G. E. Velasquez, Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Cornea* **21**, 6 (Jan, 2002).
67. M. D. Boehm, A. J. Huang, Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology* **111**, 1755 (Sep, 2004).
68. C. L. Shields *et al.*, Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea* **32**, 248 (Mar, 2013).
69. H. J. Kim, C. L. Shields, S. U. Shah, S. Kaliki, S. E. Lally, Giant ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immunoreduction. *Ophthalmology* **119**, 938 (May, 2012).
70. S. U. Shah *et al.*, Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification. *Archives of ophthalmology* **130**, 159 (Feb, 2012).
71. R. Sepulveda *et al.*, Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia: current status. *The British journal of ophthalmology* **94**, 532 (May, 2010).
72. R. R. Vann, C. L. Karp, Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* **106**, 91 (Jan, 1999).
73. S. Esquenazi, C. L. Fry, E. Holley, Treatment of biopsy proved conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa-2b. *The British journal of ophthalmology* **89**, 1221 (Sep, 2005).
74. A. Y. Nemet, V. Sharma, R. Benger, Interferon alpha 2b treatment for residual ocular surface squamous neoplasia unresponsive to excision, cryotherapy and mitomycin-C. *Clinical & experimental ophthalmology* **34**, 375 (May-Jun, 2006).

75. D. J. Holcombe, G. A. Lee, Topical interferon alfa-2b for the treatment of recalcitrant ocular surface squamous neoplasia. *American journal of ophthalmology* **142**, 568 (Oct, 2006).
76. C. L. Karp, A. Galor, S. Chhabra, S. D. Barnes, E. C. Alfonso, Subconjunctival/perilesional recombinant interferon alpha2b for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology* **117**, 2241 (Dec, 2010).
77. A. Galor, C. L. Karp, S. Chhabra, S. Barnes, E. C. Alfonso, Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *The British journal of ophthalmology* **94**, 551 (May, 2010).
78. S. L. Maskin, Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Archives of ophthalmology* **112**, 1145 (Sep, 1994).
79. H. C. Fuchsluger TA, Steuhl KP, Meller D, [Adjuvant topical interferon-alpha-2b treatment in epithelial tumors of the ocular surface]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **103**, 124 (2006).
80. A. M. Poothullil, K. A. Colby, Topical medical therapies for ocular surface tumors. *Seminars in ophthalmology* **21**, 161 (Jul-Sep, 2006).
81. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (2013), [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
82. S. B. Edge, C. C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* **17**, 1471 (Jun, 2010).

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Plattenepithelkarzinome der Bindehaut sind seltene Neoplasien der Bindehaut. Sie sind jedoch die häufigsten malignen Tumore der Augenoberfläche. Bisher hat sich noch keine einheitliche Therapiestrategie zur Behandlung dieser Malignome durchgesetzt.

Für frühe Stadien dieser Karzinome bestehen mehrere unterschiedliche Therapiemodalitäten, wobei hier lokal angewandte Chemotherapeutika an Bedeutung gewinnen. Für fortgeschrittene Stadien bleibt die chirurgische Therapie allerdings die einzige erfolgversprechende Behandlungsmethode, wobei es wenige Daten zu den Langzeitergebnissen gibt. Deswegen wurde diese retrospektive Studie angelegt. Es wurden die Daten von insgesamt 38 Fällen ausgedehnter Plattenepithelkarzinome der Bindehaut erhoben. Diese Studie zeigt, dass eine lokale chirurgische Exzision fortgeschrittener Tumore oftmals noch möglich ist, auch wenn bereits angrenzende Strukturen betroffen sind. Dennoch kann bei fortgeschrittenen Fällen eine orbitale Exenteration nicht bei jedem Patienten vermieden werden. Bei einer unzureichenden Behandlung oder einer sehr späten Erstdiagnose kann diese Erkrankung einen letalen Ausgang nehmen.

In der vorliegenden Studie treten Rezidive fortgeschrittener Tumore häufiger auf, als in der Literatur beschrieben. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich diese Studie selektiv mit fortgeschrittenen Stadien befasst, während die bisherige Literatur eine Stadieneinteilung nicht weiter berücksichtigt. Rezidive können selten auch erst nach fünf Jahren auftreten. Wenn diese späten Fälle früh genug erkannt werden, können sie auch durch eine weitere lokale Exzision erfolgversprechend behandelt werden.

## VII. CURRICULUM VITAE

MARIA-CHRISTINA MILLER

### Persönliche Daten

Geburtstag 25.10.1978  
Geburtsort Innsbruck  
Staatsangehörigkeit Österreich  
Eltern Verena Miller  
Dr. med. univ. Klaus Miller

### Berufliche Anschrift

Adresse LMU Augenklinik, Mathildenstrasse 8, 83066 München  
Email christina.miller@med.uni-muenchen.de  
Telefon 0049 89 4400 53001

### Ausbildung

1990-1997	Akademisches Gymnasium Innsbruck mit Maturabschluss
1997-2004	Medizinstudium an der Leopold Franzens Universität, Innsbruck, Österreich
September 2002- Juli 2003	Sokrates/ Erasmus Studienprogramm an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Deutschland
2004	Assistenzärztin für Innere Medizin am Öffentlichen Landeskrankenhaus Natters, Natters bei Innsbruck, Österreich
2005	Assistenzärztin für Allgemeinchirurgie am Krankenhaus St. Vinzenz, Zams, Österreich
2005-2011	Assistenzärztin für Augenheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
Mai 2010	Europäische Facharztprüfung für Augenheilkunde (EBO - European Board for Ophthalmology), seither FEBO (Fellow des European Board for Ophthalmology)

Oktober 2011	Deutsche Facharztprüfung, Bayerische Landesärztekammer
Oktober 2011 – Dezember 2012	Fachärztin für Augenheilkunde an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
Januar 2013 - Februar 2014	Fellowship für okuloplastische Chirurgie an der Eye Unit Southampton University Hospital, University of Southampton, Southampton und am Ophthalmology Department, Salisbury District Hospital, Salisbury, Großbritannien
Seit Februar 2014	Fachärztin für Augenheilkunde an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, Schwerpunkt für okuloplastische Chirurgie

### **Mitgliedschaften in Fachgesellschaften**

DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

BVA, Berufsverband der Deutschen Augenärzte

Full Specialist Registration, General Medical Council

Candidate Member ESOPRS, European Society of Oculoplastic and Reconstructive Surgery

## Eidesstattliche Versicherung

Miller, Maria-Christina

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Klinische Ergebnisse von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Bindehaut nach chirurgischer Therapie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 05.05.2014

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand